



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Tumor do testículo – Estudo retrospectivo do Serviço de Urologia do Hospital de Santo António de 2005 a 2010

Autores

Nuno Rodrigo Maia Alves

Aluno do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

José Manuel Queimada da Silva Soares

Assistente Hospitalar Graduado de Urologia

Médico Especialista de Urologia

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Serviço de Urologia do Hospital de Santo António – CHP-EPE

Endereço

Nuno Rodrigo Maia Alves

Rua de São João de Deus, nº77

4420-317 Gondomar

Email: nuno.rodriigo@gmail.com

Tel.: 91 457 17 63

Resumo

Introdução: O Tumor do Testículo é a neoplasia mais comum em homens entre os 20 e os 34 anos, com uma taxa de cura próxima dos 95%, considerado um paradigma do tratamento oncológico.

Objectivos: Pretendemos avaliar a epidemiologia, o tratamento, correlação dos marcadores tumorais com o tipo histológico, estadiamento, complicações e taxa de cura no Serviço de Urologia do Hospital de Santo António de 2005 a 2010.

Material e Métodos: Foi realizada uma colheita de dados, a partir da informação contida nos processos clínicos e processos clínicos electrónicos, de doentes com Tumor do Testículo primário, diagnosticado entre 2005 e 2010, em que se contabilizaram 63 casos. Foram também analisadas as recomendações da Associação Europeia de Urologia para o Tumor do Testículo.

Resultados: Foi observada uma redução no número de casos de Tumor do Testículo em 2009 e 2010. A taxa de incidência e mortalidade ajustadas para a idade foram, respectivamente, de 4,37 e 0,21 por 100.000 pessoas-ano. Os Tumores de Células Germinativas foram os tipos histológicos mais comuns (84,1%). Verificou-se uma correlação entre a elevação de alfa-fetoproteína e o tipo histológico ($p=0,01$). A recidiva tumoral e o estadio apresentaram uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,01$). A taxa de cura foi de 95%.

Conclusões: O tratamento do Tumor do Testículo do Serviço de Urologia do Hospital de Santo António está de acordo com o preconizado pela Associação Europeia de Urologia. Recomenda-se a criação de centros de referência de forma a optimizar o tratamento desta patologia e obter casuísticas mais abrangentes.

Palavras chave: tumor do testículo, tumor de células germinativas, marcadores tumorais, registo oncológico, epidemiologia, taxa de incidência, taxa de mortalidade.

Abstract

Introduction: Testicular Cancer is the most common malignancy among men between the ages 20 and 34 years old, with a cure rate close to 95%, and is considered to be a paradigm in the oncologic treatment.

Objectives: To assess the epidemiology, treatment and complications, correlation of the tumor markers with the histologic types, staging and cure rate of the Urology department of Hospital de Santo António from 2005 to 2010.

Methods: We collected data from the information contained in the clinical files and electronic clinical files, of patients diagnosed with primary Testicular Cancer between 2005 and 2010, in which 63 cases met the criteria. The recommendations from the European Association of Urology for Testicular Cancer were also analyzed.

Results: A reduction of the number of Testicular cases was observed in 2009 and 2010. Age adjusted incidence and mortality was found to be 4,37 and 0,21 per 100.000 persons-year, respectively. Testicular Germ Cell Cancer were the most common, accounting for 84,1%. A correlation was observed between the elevation of alpha fetoprotein and the histologic type ($p=0,01$). A statistically significant correlation was found between cancer recurrence and tumor staging ($p=0,01$). Cure rate for Testicular Cancer was 95%.

Conclusions: The treatment of Testicular Cancer in the Urology Department of Hospital de Santo António is according with the recommendations of the European Urology Association. We recommend the creation of centers of reference in order to optimize the treatment of Testicular Cancer and obtain more comprehensive data.

Keywords: testicular cancer, germ cell cancer, tumor markers, epidemiology, cancer registry, incidence rate, mortality rate.

Introdução

O tumor do testículo (TT) apesar de ser uma patologia rara, totalizando cerca de 1% de todos os tumores do sexo masculino, representa a neoplasia mais comum em homens com idades compreendidas entre os 20 e os 34 anos.[1] Na distribuição da doença por idade observam-se 3 picos, o maior ocorrendo nas idades compreendidas entre os 30 e os 34 anos, e dois pequenos picos, um em idades inferiores a 5 anos e outro em homens com idade superior a 60 anos.[2]

Cerca de 98% dos tumores do testículo são tumores das células da linha germinativa (2-5% destes tumores têm origem extra-gonadal), correspondendo os restantes 2%, a tumores do cordão espermático, tumores das células de Leydig e de Sertoli, rabdomiossarcomas e linfomas.[3]

O criptorquidismo é o único factor de risco, cuja associação com o desenvolvimento de tumor do testículo foi confirmada, aumentando o risco entre 2,5 a 11 vezes mais.[4] Porém, outros factores de risco são também apontados como tendo uma possível associação com o desenvolvimento de tumor do testículo, como a síndrome de Klinefelter, história familiar de tumor do testículo em familiares de 1º grau e a presença de tumor no testículo contralateral, ou presença de neoplasia testicular intratubular (NTI).[5]

A incidência do TT nos países ocidentais tem vindo a aumentar nos últimos 40 anos, contrastando com a diminuição da mortalidade, desde a introdução de regimes de quimioterapia baseados na cisplatina, no final da década de 70, constituindo assim, um paradigma do tratamento oncológico, com uma taxa de cura próxima dos 95%. [2, 6, 7] A taxa de incidência ajustada para a idade (TIAI) do tumor do testículo na Europa varia de 12/100.000 pessoas-ano na Noruega e Dinamarca, com taxas intermédias de 3-6/100.000 pessoas-ano, na Espanha, Itália, França, Polónia, Finlândia e Reino Unido, e taxas na ordem das 9-11/100.000 pessoas-ano na Suíça e Eslovénia.[8]

Em Portugal, a taxa de incidência ajustada para a idade estima-se em 2,3/100.000 pessoas-ano, e a taxa de mortalidade ajustada para a idade (TMAI) corresponde a 0,1/100.000 pessoas-ano. Na região europeia a TIAI é de 4,2/100.000 pessoas-ano e a TMAI situa-se nas 0,4/100.000 pessoas-ano.[8]

O objectivo deste estudo é avaliar a evolução do número de casos e epidemiologia do tumor do testículo, correlação dos marcadores tumorais com o tipo histológico, estadiamento, tratamento, complicações e taxa de cura.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Estudo retrospectivo dos registos clínicos do Hospital de Santo António, de doentes com TT primário.

Colheita de Dados

A informação da base de dados foi recolhida, obtendo os resultados da pesquisa dos episódios correspondentes ao período compreendido entre o ano 2005 e 2010, segundo a codificação ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) para orquidectomia unilateral e bilateral (623 e 6241 respectivamente), gentilmente disponibilizados pelo Gabinete de Gestão de Documentação Clínica do Hospital Geral de Santo António. Os dados recolhidos incluíram: idade na altura do diagnóstico, tipo de tumor, lateralidade, sintomas, classificação TNM (T-tumor, N-nódulos, M-metástase), valores de desidrogenase láctica (DHL), alfa-fetoproteína (AFP) e hormona gonadotrófica coriónica humana sub-unidade beta (hCG), protocolo de quimioterapia utilizado, resultados pós-quimioterapia, dados sobre linfadenectomia de gânglios retroperitoneais (LGRP), complicações pós-cirúrgicas, colocação de prótese e outcomes.

CrITÉRIOS de Inclusão

Os critérios de inclusão para o presente estudo são: doentes masculinos com idades compreendidas entre os 0 e os 80 anos, diagnóstico de tumor primário do testículo e ano de diagnóstico da doença, entre o dia 1 de Janeiro de 2005 e o dia 31 de Dezembro de 2010.

CrITÉRIOS de Diagnóstico, Classificação e de Estadiamento

O diagnóstico e estadiamento clínicos foram efectuados segundo as recomendações da Associação Europeia de Urologia (AEU): os doentes realizaram tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdominopélvica (TCAP), avaliação dos marcadores tumorais séricos da DHL, AFP e hCG, e ecografia escrotal, assim como lhes foi proposta a criopreservação de esperma.[9]

A designação patológica dos tumores do testículo teve como base a classificação segundo a OMS como se pode observar na tabela I.[10]

Tabela I – Classificação patológica – OMS

1. Tumores das Células Germinativas	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia das células germinativas, tipo não especificado• Seminoma (incluindo casos com células do sinciotrofoblasto)• Seminoma espermatocítico (se existir componente sarcomatoso)• Carcinoma embrionário• Tumor do saco vitelino• Coriocarcinoma• Teratoma (maduro, imaturo, com componente maligno)• Tumores com mais de um tipo histológico
2. Tumores do cordão espermático/estroma gonadal	<ul style="list-style-type: none">• Tumor das células de Leydig• Tumor maligno das células de Leydig• Tumor das células de Sertoli<ul style="list-style-type: none">• variante rica em lípidos• esclerosante• calcificação de células gigantes• Tumor maligno das células de Sertoli• Tumor das células da granulosa<ul style="list-style-type: none">• tipo adulto• tipo juvenil• Tecoma/fibroma• Outros tumores do cordão espermático/estroma gonadal<ul style="list-style-type: none">• não completamente diferenciados• mistos• Tumores contendo células da linha germinativa e do cordão espermático/estroma gonadal (gonadoblastoma)
3. Tumores mistos do estroma não especificados	<ul style="list-style-type: none">• Tumores do epitélio ovário• Tumores dos ductos colectores e da rede testis• Tumores (benignos e malignos) do estroma não específicos

A classificação TNM, assim como o estadiamento, obedecem aos critérios definidos pela União Internacional de Controle do Cancro (UICC). (Vide Anexo 1, Tabela 1 e Anexo 2 Tabela 1)[11]

Tratamento

O tratamento foi realizado de acordo com as *guidelines* da AEU, cujas recomendações da última revisão para os tumores mais frequentes (seminoma e TCGNS), expomos sucintamente.

Os doentes diagnosticados com tumor do testículo, foram todos submetidos a orquidectomia radical por via inguinal, configurando-se como o tratamento inicial preconizado, sendo o seguimento, nomeadamente o protocolo de quimioterapia e vigilância, diferente segundo o tipo de tumor e o estadiamento, tanto clínico, como patológico, ou baseado no risco e grupos de prognóstico.

Tumor de Células Germinativas Estadio I[9]

Seminoma – Estadio I

A vigilância está recomendada como a primeira opção de gestão da doença. A quimioterapia baseada em carboplatina (1 ciclo de AUC 7) pode ser recomendada, porém, o tratamento adjuvante não está indicado para doentes de baixo risco, não figurando a radioterapia, opção de tratamento adjuvante.

Tumor de Células Germinativas Não Seminoma (TCGNS) – Estadio I

Na Tabela II encontram-se as recomendações da AEU para o tratamento do TCGNS dos estadios clínicos I, incluindo o estadio IA e IB. O estadio clínico IS, ainda carece de estudos que produzam consenso no tratamento ideal. Deve então, fazer-se vigilância dos marcadores tumorais hCG e AFP, até que estes se encontrem dentro dos valores normais de referência. Se os marcadores aumentarem após a orquidectomia radical, significa que o doente tem doença residual. Estes doentes podem ser tratados com 3 ciclos de BEP, e posteriormente ser seguidos segundo as recomendações de tratamento e *follow-up* dos doentes de alto risco, ou realizando LGRP. A presença de invasão vascular no estadio clínico IS, apenas fortalece a recomendação de realização de quimioterapia, uma vez que estes doentes irão eventualmente necessitar de quimioterapia durante o curso do tratamento.

Tabela II – Tratamento risco-dependente de TCGNS baseado na invasão vascular

Estadio Clínico IA (pT1, sem invasão vascular): baixo risco

1. Está aconselhada vigilância apertada de pelo menos 5 anos, se o doente for um bom candidato e aceitar esta opção.
2. Em doentes que não aceitem, ou não sejam bons candidatos ao ponto anterior, a quimioterapia adjuvante ou LGRP constituem opções válidas. Se a LGRP revelar nódulos positivos (PN+), deve considerar-se 2 ciclos de BEP.

Estadio Clínico IB (pT2-pT4): alto risco

A realização de 2 ciclos de BEP está recomendada.

A vigilância, ou LGRPCN, mantém-se uma opção para doentes de alto risco, que não queiram submeter-se a quimioterapia adjuvante. Se se revela um estadio II patológico pós-LGRP, deve considerar-se nova quimioterapia adjuvante.

BEP- bleomicina, etoposídeo, cisplatina; LGRP-linfadenectomia de gânglios retroperitoneais; LGRPCN- linfadenectomia de gânglios retroperitoneais com conservação de nervos.

Tumor de Células Germinativas Metastizado (TCGM)[9]

O tratamento para tumores do testículo de células germinativas metastizado, depende do tipo histológico e dos grupos de prognóstico (*vide* Tabela III).

Tabela III – Estadiamento baseado no prognóstico para o tumor do testículo de células germinativas metastizado (International Germ Cell Cancer Collaborative Group – IGCCCG)*[12]

Grupo de bom prognóstico	
<i>Não seminoma (56% dos casos)</i> SSPD aos 5 anos – 89% Sobrevivência aos 5 anos – 92%	<i>Todos os seguintes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • primário testicular/retroperitoneal • sem metástases viscerais não pulmonares • AFP <1.000 ng/mL • hCG <5.000 IU/L (1.000 ng/mL) • LDH <1,5 x LSN
<i>Seminoma (90% dos casos)</i> SSPD aos 5 anos – 82% Sobrevivências aos 5 anos	<i>Todos os seguintes</i> <ul style="list-style-type: none"> • qualquer origem primária • sem metástases viscerais não pulmonares • AFP normal • qualquer hCG • qualquer DHL
Grupo de prognóstico intermédio	
<i>Não seminoma (28% dos casos)</i> SSPD aos 5 anos – 75% Sobrevivência aos 5 anos – 72%	<ul style="list-style-type: none"> • primário testicular/retroperitoneal • sem metástases viscerais não pulmonares • AFP 1.000 – 10.000 ng/mL ou • hCG 5.000 – 50.000 IU/L ou • DHL 1,5 – 10 x LSN
<i>Seminoma (10% dos casos)</i> SSPD aos 5 anos – 67% Sobrevivência aos 5 anos – 72%	<i>Qualquer dos seguintes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • qualquer origem primária • metástases viscerais não pulmonares • AFP normal • qualquer hCG • qualquer DHL
Grupo de mau prognóstico	
<i>Não seminoma (16% dos casos)</i> SSPD aos 5 anos – 41% Sobrevivência aos 5 anos – 48%	<i>Qualquer dos seguintes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • primário mediastínico • metástases viscerais não pulmonares • AFP >10.000 ng/mL ou • hCG >50.000 IU/L (10.000 ng/mL) ou • DHL > 10 x LSN
<i>Seminoma</i> Sem doentes classificados como mau prognóstico	

Os marcadores tumorais devem ser avaliados imediatamente antes da administração da quimioterapia (no mesmo dia).
 AFP-alfa-fetoproteína; DHL-desidrogenase láctica; hCG- hormona gonadotrófica humana beta; LSN- limite superior do normal;
 SSPD - Sobrevivência sem progressão da doença.

Na Tabela IV encontram-se resumidas as recomendações da AEU para o tratamento de TCGM.[9]

Tabela IV – Guidelines de tratamento para TCGM

- Os TCGNS de pequeno volume, estadio IIA/B com marcadores tumorais elevados, devem ser tratados como grupo de baixo risco ou risco intermédio.
- No estadio IIA/B sem elevação dos marcadores, a histologia pode ser obtida por LGRP ou biópsia. O estadiamento deve ser repetido após 6 semanas de vigilância, antes da decisão final de tratamento.
- Nos TCGNS metastizado (estadio >IIC) com bom prognóstico, o tratamento de escolha é a realização de 3 ciclos de BEP como quimioterapia primária.
- Nos TCGNS metastizado com risco intermédio ou mau prognóstico, o tratamento de eleição é a realização de 4 ciclos de BEP. A inclusão em ensaios clínicos é fortemente recomendada.
- Nos TCGNS com massas residuais visíveis e quando os marcadores tumorais estão normais ou a normalizar, está indicada a remoção cirúrgica após a quimioterapia.
- Os seminomas de estadio clínico IIA/B podem ser tratados inicialmente com radioterapia. A quimioterapia pode ser realizada como tratamento de 2ª linha se necessário, obedecendo ao calendário de administração dos grupos de prognóstico de TCGNS correspondentes.
- Nos seminomas de estadio clínico IIB, o regime de quimioterapia EPx4 ou BEPx3 (em grupos de bom prognóstico), constitui-se como alternativa à radioterapia.
- Os seminomas de estadio IIC e superiores, devem ser tratados primariamente com quimioterapia de acordo com os mesmos princípios usados nos TCGNS

TCGNS-tumor de células germinativas não seminoma; LGRP-linfadenectomia de gânglios retroperitoneais; BEP-bleomicina, etoposídeo, cisplatina; EP-etoposídeo, cisplatina.

Follow-up após terapia curativa – guidelines da AEU[9]

Seminoma estadio I

A Tabela V esquematiza as recomendações de acompanhamento dos doentes após terapia curativa.

Tabela V – Calendário recomendado para vigilância pós-orquidectomia, quimioterapia ou quimioterapia para o estadio I de seminoma

Procedimento	Ano			
	1	2	3-4	5-10
Exame físico	3x	3x	1x/ano	1x/ano
Marcadores tumorais	3x	3x	1x/ano	1x/ano
Raio X torácico	2x	2x		
TC AP	2x	2x		

TC-AP-tomografia computadorizada abdomino-pélvica.

TCGNS estadio I

A Tabela VI resume as recomendações para a realização de *follow-up* de TCGNS de estadio I.

Tabela VI – Calendário recomendado para vigilância pós-linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia adjuvante para o estadio I de TCGNS

Procedimento	Ano			
	1	2	3-4	6-10
Exame físico	4 vezes	4 vezes	1 vez/ano	1 vez/ano
Marcadores tumorais	4 vezes	4 vezes	1 vez/ano	1 vez/ano
Raio X torácico	2 vezes	2 vezes		
TC-AP	1 vez	1 vez		

TC-AP-tomografia computadorizada abdomino-pélvica.

Estadio II e doença avançada (metastizada)

A recomendações mínimas de *follow-up* de TT estadio II e doença avançada (metastizada) encontram-se resumidas na Tabela VII.

Tabela VII – Recomendações mínimas de *follow-up* do TT estadio II e doença avançada

Procedimento	Ano			
	1	2	3-4	6-10
Exame físico	4 vezes	4 vezes	2 vezes/ano	1 vez/ano
Marcadores tumorais	4 vezes	4 vezes	2 vezes/ano	1 vez/ano
Raio X torácico	4 vezes	4 vezes	2 vezes/ano	1 vez/ano
TC AP*†	2 vezes	2 vezes	CI	CI
TC torácico†‡	CI	CI	CI	CI
TC craniano§	CI	CI	CI	CI

CI-conforme indicação clínica; TC-tomografia computadorizada; TC-AP-tomografia computadorizada abdomino-pélvica.

*O TC-AP deve ser realizado anualmente se se confirma presença de teratoma no retroperitôneo.

†No caso de aparecimento de uma massa >3cm na vigilância pós-quimioterapia de seminoma, realizar a TC apropriada 2 a 4 meses depois para assegurar que a massa regride. Se disponível, realizar FDG-PET scan.

‡O TC torácico está indicado se aparecimento de um achado anormal no raio X após ressecção pulmonar.

§Realizar em doentes com cefaleias, achados neurológicos focais ou outro sintoma do sistema nervoso.

Definições

Foi definido como recidiva, a elevação nos marcadores tumorais, e/ou aparecimento de nova massa tumoral no período de *follow-up*.

Os eventos adversos referem-se a mortes de doentes no período em estudo.

Análise Estatística

Para efeitos de cálculo da incidência e mortalidade ajustadas para idade, foi utilizada como padrão, a população europeia em 2009 (Organização Mundial de Saúde). Os dados recolhidos foram processados, realizando-se a análise estatística descritiva, de referência cruzada e com testes de correlação Qui-quadrado, análise bivariada e testes de correlação Pearson e Spearman, para um nível de significância de 0,05, utilizando-se o *software* SPSS® Statistics 20 para Windows®.

Confidencialidade

Os dados para a realização deste estudo, foram obtidos, com a autorização da comissão de ética do Centro Hospitalar do Porto (CHP), através da consulta do processo clínico e do processo clínico electrónico (PCE). Toda a informação foi tratada com a máxima confidencialidade e atribuído um código de identificação na base de dados, protegendo assim, informação sensível, a que apenas os investigadores deste estudo tiveram acesso.

Resultados

O estudo incluiu 63 doentes com uma média de idades de 32,25 anos, desvio padrão de 9,282, mediana de 30 e idade mínima de 18 anos e máxima de 68 anos, na altura do diagnóstico. Pela análise da curva de distribuição da figura 1, podemos observar um pico entre os 30 e os 35 anos de idade.

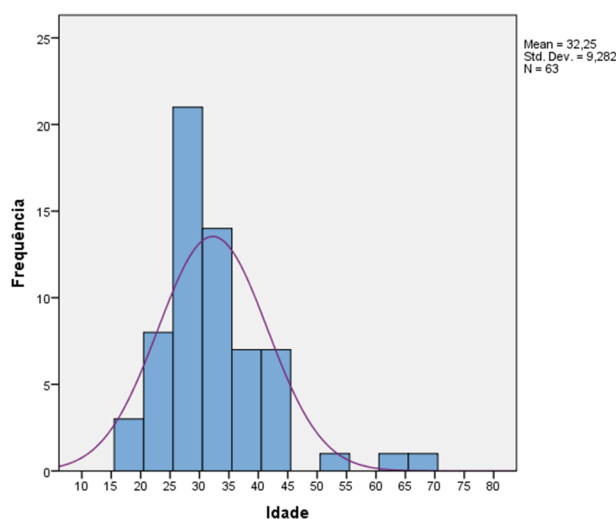


Figura 1. Distribuição por idade do número de casos de TT

Na figura 2, consta a evolução do número de casos ao longo do período em estudo, com uma média de 12,6 casos por ano. A taxa de incidência do tumor do testículo, foi de 5,84/100.000 pessoas-ano (a população utilizada corresponde à população da área de referência estimada do CHP em 2009).[13] A taxa de incidência ajustada para a idade foi de 4,37/100.000 pessoas-ano (população padrão europeia em 2009).

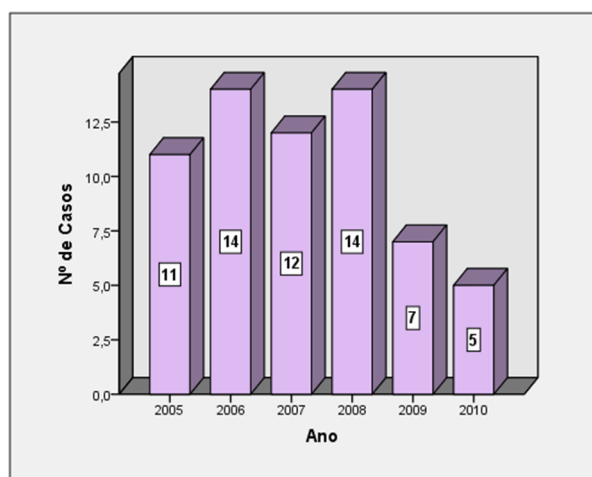


Figura 2. Número de casos do ano 2005 a 2010

O número de casos por tipo de tumor encontra-se resumido na Tabela VIII. Não se observou correlação estatisticamente significativa, entre a idade ou grupo etário, e o tipo de tumor. Na figura 1 (*vide* Anexo 2), encontra-se a distribuição do tipo de tumor por grupo etário. A mediana de idades de diagnóstico para tumores seminomatosos, foi de 32,5 anos, e para TCGNS foi de 29,6 anos.

Tabela VIII – Distribuição do tipo de tumor

Tipo de tumor	Nº de Casos	Percentagem
Seminoma	27	42,9%
Carcinoma embrionário	5	7,9%
Coriocarcinoma	1	1,6%
Teratoma	3	4,8%
TCGMS	2	3,2%
TCGMNS	15	23,8%
Tumor Mal. Cél. Leydig	6	9,5%
LNH	2	3,2%
TDPC	1	1,6%
Leiomiossarcoma	1	1,6%
Total	63	100%

LNH-linfoma não Hodgkin; TCGMS-tumor de células germinativas misto seminomatoso; TDPC-tumor desmoplásico de pequenas células; TCGMNS-tumor de células germinativas misto não seminomatoso.

A lateralidade do tumor, não apresentou uma correlação estatisticamente significativa com o tipo de tumor, onde, 54% dos doentes ($n=45$), desenvolveram tumor do testículo no lado direito, e 46% ($n=29$) doentes no lado esquerdo.

As queixas iniciais dos doentes foram: tumefacção na região escrotal em 71,4% ($n=45$) dos casos, dor e tumefacção em 17,5% ($n=11$), e dor em 11,1% ($n=7$) dos casos.

Na Tabela IX estão descritos os estadios do TT na altura do diagnóstico. Os quatro casos, em que não foi possível determinar o estadio das doenças, referem-se a dois casos de linfoma não-Hodgkin, um caso de tumor desmoplásico de pequenas células, e um caso de leiomiossarcoma, onde em nenhuma das situações foi possível reunir a informação necessária devido a dados insuficientes no PCE, e processo clínico. Observou-se uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,01$), entre o estadio, e o tipo de tumor. Na figura 3, estão representados o número de casos por tipo de tumor, e estadio. A distribuição do tipo de tumor pelo estadio correspondente, encontra-se na Tabela 1, do Anexo 2.

Tabela IX – Estadio na altura do diagnóstico

Estadio	Nº de Casos	Percentagem
IA	25	39,7%
IB	7	11,1%
IS	7	11,1%
IIA	7	11,1%
IIB	3	4,8%
IIIA	2	3,2%
IIIB	6	9,5%
IIIC	2	3,2%
Não determinado*	4	6,3%
Total	63	100%

*Não foi possível determinar o estadio devido a dados insuficientes.

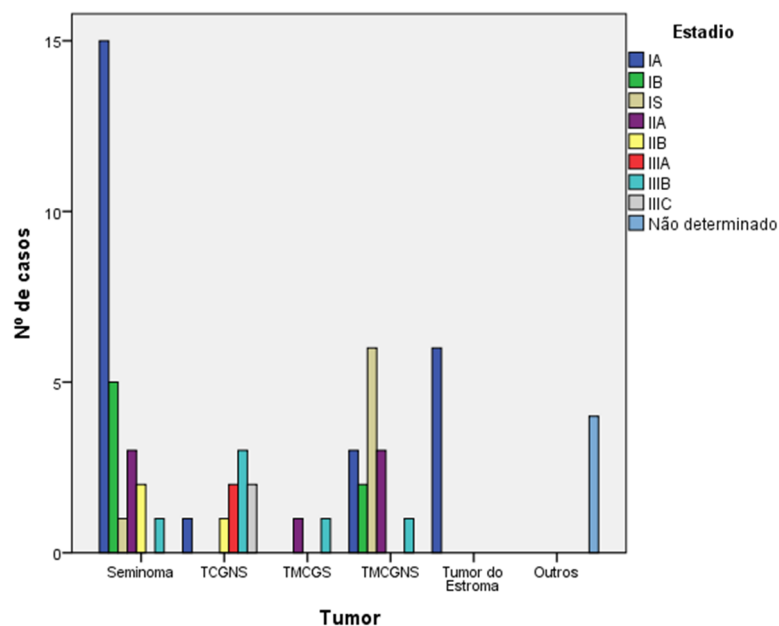


Figura 3. Distribuição dos estadios pelos tipos de tumor

TCGNS-tumor de células germinativas não seminomatoso; TMC GNS-tumor misto de células germinativas não seminoma; TMC GS-tumor misto de células germinativas seminomatoso.

Os marcadores tumorais foram avaliados, quanto à sua correlação, com os tipos de tumor. Em relação à elevação da AFP (*vide* Anexo 3, Tabela 2), pôde verificar-se, que esta ocorreu maioritariamente no carcinoma embrionário (em 75%, $n=4$, dos casos de carcinoma embrionário), e nos TCGMNS (em 86,6%, $n=13$, dos casos); de referir também, que, em nenhum caso de seminoma se verificou elevação da AFP. A elevação da hCG (*vide* Anexo 4, Tabela 1), observou-se principalmente, no seminoma, constituindo 35% destes casos ($n=7$), e nos TCGMNS, totalizando 66,6% ($n=10$). A DHL (*vide* Anexo 4, Tabela 2), elevou-se em 23,8% dos casos ($n=15$), principalmente no seminoma ($n=5$), e nos TCGMNS ($n=5$).

Os resultados obtidos revelam, que a elevação da DHL, e da hCG, não tem correlação estatisticamente significativa, com o tipo de tumor. O mesmo, não se verifica, entre o tipo de tumor e a elevação da AFP, onde, se observa uma correlação estatisticamente significativa, com um nível de significância de $p=0,01$.

Na Tabela X, estão descritos resumidamente, os protocolos de quimioterapia realizados. Dos 44 doentes que realizaram quimioterapia, houve, em 17,5% dos casos ($n=11$), recidiva do tumor, correlacionando-se com o estadio da doença, com significância de 0,01. Dos casos em que se verificou recidiva tumoral, 54,5%, ocorreram nos estadios II e III, 27,2% no estadio IB e IS, não se verificando, nenhum caso de recorrência da doença no estadio IA. Na Tabela 3 (*vide* Anexo 4), estão resumidos os casos de recidiva tumoral por estadio. Registaram-se complicações relacionadas com a quimioterapia em apenas um caso, em que o doente desenvolveu pneumopatia relacionada com bleomicina (3,6% dos doentes tratados com BEP).

Tabela X – Protocolo de quimioterapia

Protocolo	Nº de Casos	Percentagem
Sem quimioterapia	19	30,2%
AUC 7	11	17,5%
EPx4	1	1,6%
BEPx3	22	34,9%
BEPx4	6	9,5%
RCHOP*	1	1,6%
Carboplatina	2	3,2%
Gencitabina+Docetaxel [†]	1	1,6%
Total	63	100%

AUC 7-carboplatina; EP-etoposídeo, bleomicina; BEP-bleomicina, etoposídeo, cisplatina

RCHOP- ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, prednisolona, rituximab.

*Tratamento dos dois casos de Linfoma não Hodgkin.

[†]Tratamento de um caso de leiomiossarcoma.

A LGRP foi realizada, em 15,9% ($n=10$) dos doentes. Verificou-se uma correlação estatisticamente significativa: entre a realização de LGRP e a presença de gânglios positivos ($p=0,01$); entre a LGRP e recidiva tumoral ($p=0,01$); entre a LGRP e o estadio ($p=0,01$).

O tratamento por radioterapia, foi efectuado em 3 doentes, com diagnóstico de seminoma ($n=1$), tumor desmoplásico de pequenas células ($n=1$), e linfoma não-Hodgkin.

A colocação de prótese testicular, foi realizada em 38,1% ($n=24$) dos casos, havendo uma correlação estatisticamente significativa, com a idade ($p=0,01$), verificando-se, que no grupo dos doentes que colocaram prótese testicular, 81% ($n=17$) tinha idades compreendidas entre os 21, e os 30 anos de idade.

A taxa de complicações pós-cirúrgicas foi de 6,3% ($n=4$), verificando-se um caso de hemorragia, e 3 casos complicados por infecção da ferida operatória.

A taxa de mortalidade global situou-se em 6,3% ($n=4$). A taxa de mortalidade relacionada com o diagnóstico inicial de tumor primário do testículo, foi de 4,8% ($n=3$).

A taxa de mortalidade ajustada para a idade foi de 0,21/100.000 pessoas-ano (só foram incluídas as mortes relacionadas com o diagnóstico inicial). Os eventos adversos encontram-se descritos na Tabela XI.

A taxa de cura foi de 95%.

Tabela XI – Descrição dos eventos adversos

Diagnóstico inicial	Nº de Casos	Idade-anos (diagnóstico)	Estadio	Causa
Seminoma	1	68	IA	Neoplasia do recto-doença avançada
TCGMS	1	53	IIIB	Pneumopatia relacionada com BEP
T. desmoplásico de pequenas células	1	33	Indeterminado	Doença avançada
Leiomiossarcoma	1	18	Indeterminado	Doença avançada
Total	4	Média=43		

BEP-bleomicina, etoposídeo, cisplatina; TCGMS- tumor de células germinativas misto seminomatoso.

Discussão

Em Portugal, não existem centros de referência para o tratamento do tumor do testículo, sendo os casos referenciados para diversas unidades. A referenciação depende da disponibilidade dos vários serviços, dentro do Serviço Nacional de Saúde, e da área de residência que servem, sendo no caso do CHP, abrangida uma população estimada de cerca de 982.000 habitantes (fonte: Instituto Nacional de estatística – ano de 2009).[13]

O nosso estudo confirma que o TT é um tipo de tumor raro, caracterizado por uma baixa incidência na população masculina. Pela análise dos resultados, pudemos observar um decréscimo do número de casos de TT, nos últimos dois anos do estudo (2009 e 2010).

A taxa de incidência ajustada para a idade, foi superior à observada em Portugal (4,37/100.000 pessoas-ano e 2,3/100.000 pessoas-ano, respectivamente), aproximando-se da TIAI da região Norte de Portugal (4,1/100.000 pessoas-ano).[14] A taxa de mortalidade ajustada para a idade (0,21/100.000 pessoas-ano), foi também superior à observada em Portugal (0,1/100.000) pessoas-ano), ficando, porém, abaixo daquela que se observa na Europa (0,4/100.000 pessoas-ano), no contexto do TT. O pico de distribuição do TT por idade é sobreponível ao observado na literatura, ocorrendo na faixa etária dos 30 aos 35 anos.[2]

Os tumores do testículo das células germinativas, corresponderam no seu conjunto, a 84,1% dos casos, sendo o seminoma, o tipo histológico mais frequente (42,9%), seguido dos TCGMNS (23,8%), verificando a tendência observada noutros estudos.[3] A idade de diagnóstico de seminoma ocorreu mais tardiamente, situando-se a mediana nos 33 anos, do que em TCGNS, em que a mediana de idades no diagnóstico é de 30 anos. A tendência de idade de apresentação destes tipos de tumor refere-se, a medianas superiores para os tumores seminomatosos (35-39 anos), e inferiores para os TCGNS (25-29 anos).[15]

A lateralidade do tumor não mostrou nenhuma tendência significativa, observando-se, porém, um aumento ligeiro da frequência no testículo direito, em relação ao esquerdo (54% e 46% respectivamente), consistente com dados de outros estudos.[16]

As queixas iniciais dos doentes foram na sua maioria, uma tumefacção palpável da região testicular (71%), a que se juntou dor em 17,5 dos casos. Apenas 11,1% dos doentes referiram dor, estando estes resultados, dentro dos valores esperados.[17]

A forma de apresentação da doença mais comum foi o seminoma estadio I, ainda que, em menor proporção com o descrito em vários estudos, totalizando um terço dos casos.[18] O carcinoma embrionário foi o tipo de tumor, cuja forma de apresentação de doença mais comum, surgiu em fases mais avançadas, sendo o TCGNS estadio II mais prevalente.[19] Nesta análise, pôde comprovar-se uma correlação entre o tipo de tumor, e o estadio.

A elevação da hCG acontece entre, 15-20% dos seminomas, e entre 10-40% dos TCGNS, particularmente, nos TCGMS.[20] Na nossa análise, a frequência da elevação da hCG nos seminomas, foi superior ao descrito na literatura, alcançando os 35%, e nos TCGMNS alcançando os 66,6%. Por definição, os seminomas não têm níveis elevados de AFP, contrapondo-se com os TCGNS, em que, se encontram frequentemente, níveis acima do normal, principalmente no carcinoma embrionário e TCGMNS, como pudemos comprovar, através da análise da variação dos níveis AFP, produzindo uma correlação estatisticamente significativa entre a elevação da AFP e o tipo de tumor com uma significância de 0,0003.[20] A DHL encontra-se elevada, em 40-60% dos tumores de células germinativas, apesar de ser menos específica do que a hCG, ou a AFP, pode ser o único marcador elevado em alguns seminomas.[20] No nosso estudo, esta elevação verificou-se em apenas 23,8% dos casos.

A não ocorrência, em nenhum caso, de recidiva tumoral no estadio IA, vem reforçar o facto de que o tumor do testículo, na fase inicial tem um prognóstico muito favorável.

Uma vez que a LGRP foi realizada segundo as recomendações da AEU, obteve-se, como seria de esperar, uma correlação entre LGRP, e a presença de gânglios positivos, recidiva tumoral, e estadio.

A escolha da colocação de prótese testicular, prende-se com a vontade do doente. Neste estudo mostrou-se que, os doentes mais jovens aceitam em maior número (81% dos doentes pertencem à faixa etária dos 21 aos 30 anos de idade), esta intervenção estética.

Das quatro mortes registadas no estudo, apenas três tiveram *outcomes* directamente relacionados com a doença. Em dois destes casos, ocorreram relacionados com o estado avançado da doença (metastizada), sendo que no terceiro caso, se deveu a complicações relacionadas com a quimioterapia, mais especificamente, com o aparecimento de pneumopatia relacionada com a bleomicina. No nosso estudo, a mortalidade associada a pneumopatia relacionada com a bleomicina foi de 3,6%, próximo dos 3% relatados na literatura.[21]

A taxa de cura observada no nosso estudo foi de 95%, sobreponível ao valor encontrado na literatura.[7]

Conclusão

O estudo realizado demonstra que o tratamento do tumor do testículo do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Porto está de acordo com o preconizado pela Associação Europeia de Urologia.

Seria desejável a criação de centros de referência com o objectivo de otimizar o tratamento do tumor do testículo e de obter casuísticas mais abrangentes e representativas.

Agradecimentos

Obrigado aos meus pais e à minha namorada por todo o apoio que me deram.

Referências

1. Huyghe, E., P. Plante, and P.F. Thonneau, *Testicular cancer variations in time and space in Europe*. Eur Urol, (2007). **51**(3): p. 621-8.
2. Huyghe, E., T. Matsuda, and P. Thonneau, *Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review*. J Urol, (2003). **170**(1): p. 5-11.
3. Schmoll HJ. *Extragenital germ cell tumors*. Ann Oncol (2002);13:265–72.
4. Gori, S., et al., *Germ cell tumours of the testis*. Crit Rev Oncol Hematol, (2005). **53**(2): p. 141-64.
5. Albers, P., et al., *Diagnosis, staging, and risk factors: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009*. Urology, (2011). **78**(4 Suppl): p. S427-34.
6. Koychev, D., et al., *Treatment of patients with relapsed and/or cisplatin-refractory metastatic germ cell tumours: an update*. Int J Androl, (2011). **34**(4 Pt 2): p. e266-73.
7. Albers, P., et al., *Guidelines on testicular cancer*. Eur Urol, (2005). **48**(6): p. 885-94.
8. Ferlay J, S.H., Bray F, et al. Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; (2010). Disponível em <http://globocan.iarc.fr>. Acedido a 09/05/2012.
9. Albers, P., et al., *EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2011 Update*. Eur Urol, (2011). **60**(2): p. 304-319.
10. *WHO histological classification of testis tumours*, In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyons: IARC Press, (2004): 218, pp. 250-262.
11. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer, 7th edn. Wiley-Blackwell, (2009) Dec; pp 249-254. <http://www.uicc.org/tnm/>.
12. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers*. J Clin Oncol (1997) Feb;15(2):594-603.
13. *"Relatório e Contas 2010"*. (2010) Porto, 24/03/2011. Disponível em <http://www.acss.min-saude.pt>. Acedido a 03/05/2012.
14. RORENO. Registo Oncológico Regional do Norte 2007. Instituto Português de Oncologia do Porto, e.P., (2011).
15. Chia, V.M., et al., *International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, (2010). **19**(5): p. 1151-9.

16. Roychoudhuri, R., V. Putcha, and H. Moller, *Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK)*. Cancer Causes Control, (2006). **17**(5): p. 655-62.
17. Kundra, V., *Testicular cancer*. Seminars in Roentgenology, (2004). **39**(3): p. 437-450.
18. Hotte, S.J., et al., *Management of stage I non-seminomatous testicular cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clin Oncol (R Coll Radiol), (2010). **22**(1): p. 17-26.
19. Heidenreich A, S.I., Mostofi FK, Moul JW., *Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis*. Cancer Causes Control, (1998)(Cancer. 1998 Sep 1;83(5):1002-11.).
20. Timothy D. Gilligan, J.S., Ethan M. Basch, Lawrence H. Einhorn, Timothy Fancher, David C. Smith, Andrew J. Stephenson, David J. Vaughn, Roxanne Cosby, and Daniel F. Hayes, *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on Uses of Serum Tumor Markers in Adult Males with Germ Cell Tumors*. Journal of Clinical Oncology, vol. 28, Issue 20 (July 10), (2010): pp3388-3404, 2010.
21. Levi JA, Raghavan D, Harvey V, Thompson D, Sandeman T, Gill G, et al. *The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis germ cell carcinoma*. J Clin Oncol (1993); 11: 1300-5.

ANEXO 1

Tabela 1. Classificação TNM do tumor do testículo

pT	Tumor Primário*
pTX	Tumor primário indeterminado*
pT0	Sem evidência de tumor primário (p.e. cicatriz histológica no testículo)
pTis	Neoplasia intratesticular de células germinativas (neoplasia testicular intraepitelial)
pT1	Tumor limitado ao testículo e ao epidídimo sem invasão vascular ou linfática: o tumor pode invadir a túnica albugínea mas não a túnica vaginal
pT2	Tumor limitado ao testículo e ao epidídimo com invasão vascular ou linfática, ou o tumor estende-se a túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginal
pT3	Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática
pT4	Tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática
N	Nódulos linfáticos regionais – clínico
NX	Nódulos linfáticos regionais indeterminados
N0	Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais
N1	Metástase com um nódulo linfático de 2 cm ou menos na sua maior dimensão ou múltiplos nódulos inferiores a 2 cm na sua maior dimensão
N2	Metástase com um nódulo linfático de tamanho superior a 2 cm e inferior a 5 cm na sua maior dimensão; ou mais de 5 nódulos positivos de tamanho inferior a 5 cm
N3	Metástase com nódulos cuja dimensão seja superior a 5 cm na sua maior dimensão
pN	Patológico
pNX	Nódulos linfáticos regionais indeterminados
pN0	Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais
pN1	Metástase com um nódulo linfático de igual ou inferior a 2 cm ou na sua maior dimensão ou 5 nódulos ou menos, nenhum superior a 2 cm na sua maior dimensão
pN2	Metástase com um nódulo linfático de tamanho superior a 2 cm e inferior a 5 cm na sua maior dimensão; ou mais de 5 nódulos positivos de tamanho inferior a 5 cm; ou evidência de extensão extranodal do tumor
pN3	Metástase com nódulos cuja dimensão seja superior a 5 cm na sua maior dimensão
M	Metástases à distância
MX	Metástase à distância indeterminada
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Não localizada em nódulo(s) regional(ais) ou pulmão
M1b	Outras localizações
S	Marcadores tumorais séricos
SX	Marcadores séricos não disponíveis ou não efectuados
S0	Marcadores séricos dentro dos valores normais

*Excepto para Tis e T4, onde a orquidectomia radical não é sempre necessária para efeitos de classificação, a extensão do tumor é classificada após a orquidectomia (ver pT). Noutras circunstâncias, TX é utilizado se a orquidectomia radical não é realizada.

	LDH (U/L)	hCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S1	<1,5 x N e	<5.000 e	<1.000
S2	1.5-10 x N ou	5.000-50.000 ou	1.000-10.000
S3	>10 x N ou	>50.000 ou	>10.000

N indica o limite normal do teste de LDH.

Anexo 2

Tabela 1. Estadiamento – União Internacional Contra o Câncer 2009.[11]

Estadio 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Estadio I	pT1-T4	N0	M0	SX
Estadio IA	pT1	N0	M0	S0
Estadio IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Estadio IS	Qq doente/TX	N0	M0	S1-S3
Estadio II	Qq doente/TX	N1-N3	M0	Sx
Estadio IIA	Qq doente/TX	N1	M0	S0
	Qq doente/TX	N1	M0	S1
Estadio IIB	Qq doente/TX	N2	M0	S0
	Qq doente/TX	N2	M0	S1
Estadio IIC	Qq doente/TX	N3	M0	S0
	Qq doente/TX	N3	M0	S1
Estadio III	Qq doente/TX	Qq N	M1a	Sx
Estadio IIIA	Qq doente/TX	Qq N	M1a	S0
	Qq doente/TX	Qq N	M1a	S1
Estadio IIIB	Qq doente/TX	N1-N3	M0	S2
	Qq doente/TX	Qq N	M1a	S2
Estadio IIIC	Qq doente/TX	N1-N3	M0	S3
	Qq doente/TX	Qq N	M1a	S3
	Qq doente/TX	Qq N	M1b	Qq S

ANEXO 3

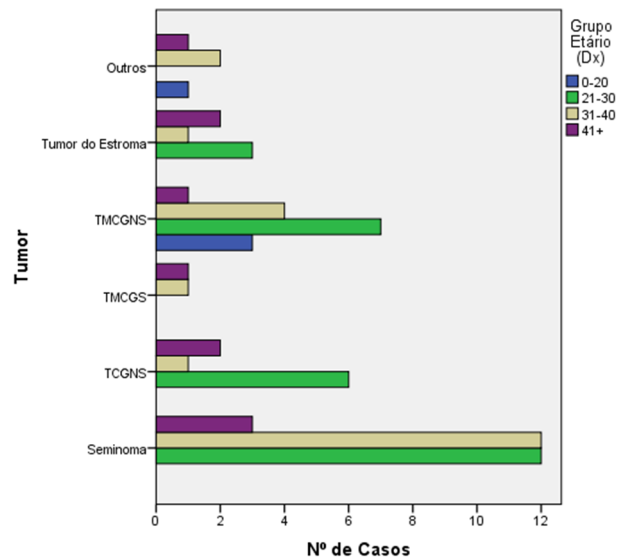


Figura 1. Distribuição do grupo etário e tipo do tumor

Tipo de Tumor * Estadio Crosstabulation												
Count		Estadio									Total	
		IA	IB	IS	IIA	IIE	IIIA	IIIB	IIIC	Não determinado		
Tipo de Tumor	Seminoma	15	5	1	3	2	0	1	0	0	27	
	Carcinoma Embrionário	0	0	0	0	1	2	2	0	0	5	
	Coriocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	Teratoma	1	0	0	0	0	0	1	1	0	3	
	TCGMS	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	
	TCGMNS	3	2	6	3	0	0	1	0	0	15	
	Tumor Maligno das Cél. de Leydig	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
	LNH	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	
	Tumor desmoplásico de pequenas células	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	Leiomiossarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
Total		25	7	7	7	3	2	6	2	4	63	

Tabela 1. Distribuição do tipo de tumor por estadio

Crosstab

Count		AFP aumentada		Total
		Sim	Não	
Tipo de Tumor	Seminoma	0	27	27
	Carcinoma Embrionário	4	1	5
	Coriocarcinoma	0	1	1
	Teratoma	1	2	3
	TCGMS	2	0	2
	TCGMNS	13	2	15
	Tumor Maligno das Cél. de Leydig	0	6	6
	LNH	0	2	2
	Tumor desmoplásico de pequenas células	0	1	1
	Leiomiossarcoma	0	1	1
Total		20	43	63

Tabela 2. Elevação da AFP

ANEXO 4

Crosstab

Count		hCG aumentada		
		Sim	Não	Total
Tipo de Tumor	Seminoma	7	20	27
	Carcinoma Embrionário	4	1	5
	Coriocarcinoma	1	0	1
	Teratoma	2	1	3
	TCGMS	1	1	2
	TCGMNS	10	5	15
	Tumor Maligno das Cél. de Leydig	0	6	6
	LNH	0	2	2
	Tumor desmoplásico de pequenas células	0	1	1
	Leiomiossarcoma	0	1	1
Total		25	38	63

Tabela 1.Elevação da hCG

Crosstab

Count		DHL aumentada		
		Sim	Não	Total
Tipo de Tumor	Seminoma	5	22	27
	Carcinoma Embrionário	3	2	5
	Coriocarcinoma	0	1	1
	Teratoma	1	2	3
	TCGMS	1	1	2
	TCGMNS	5	10	15
	Tumor Maligno das Cél. de Leydig	0	6	6
	LNH	0	2	2
	Tumor desmoplásico de pequenas células	0	1	1
	Leiomiossarcoma	0	1	1
Total		15	48	63

Tabela 2.Elevação da DHL

Crosstab

Count		Recidiva		
		Sim	Não	Total
Estadio	IA	0	25	25
	IB	1	6	7
	IS	2	5	7
	IIA	1	6	7
	IIB	0	3	3
	IIIA	0	2	2
	IIIB	4	2	6
	IIIC	1	1	2
	Não determinado	2	2	4
Total		11	52	63

Tabela 3. Recidiva tumoral por estadio